

離乳期における抗体の空白期間を埋めるしくみを解明

～乳幼児を感染から守る手掛かりに～

ポイント

- ・ 離乳期には母乳由来の抗体が途絶えるため、自身の免疫系をすみやかに確立する必要がある。
- ・ 離乳後の腸管免疫発達に必要な M 細胞の抗原取り込みを、転写因子 Sox8 が制御することを発見。
- ・ 今後、乳幼児における腸管免疫応答の発達や感染症への理解が深まることが期待される。

概要

北海道大学大学院医学研究院組織細胞学教室の木村俊介助教，慶應義塾大学薬学部の長谷耕二教授らの研究グループは，腸管（小腸と大腸に分けられる消化器官）の免疫が働くために重要な「M 細胞」の抗原取り込み機能の獲得が，転写因子^{*1}Sox8 によって制御されることを発見しました。

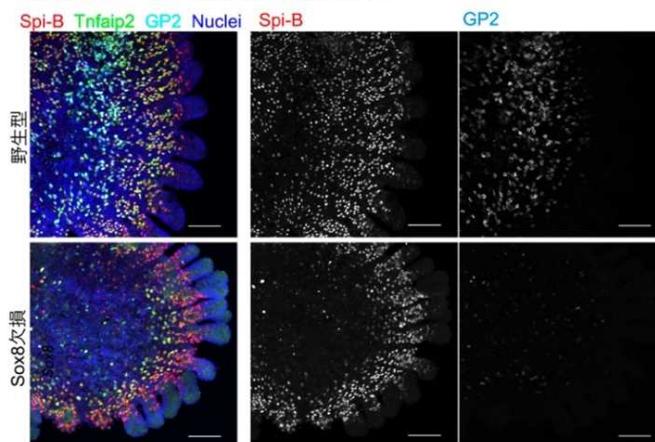
腸管内には食事や腸内細菌由来の抗原が存在し，ときに細菌の感染部位となります。特に免疫が未発達な乳幼児は感染症にかかりやすく，この時期における免疫系の発達は重要な研究テーマです。乳児期は母乳から抗体を取り入れることができますが，母乳由来の抗体が途絶える離乳期には免疫の空白期間ができるため，自身の免疫系をすみやかに確立する必要があります。

M 細胞は腸管の内部を覆う上皮に存在し，抗原を取り込む細胞です。免疫系が活性化し抗体が作られるためには，M 細胞に取り込まれた抗原に免疫系がさらされることが重要です。しかし，M 細胞が取り込み機能を獲得するしくみは多くが未解明のままでした。

研究グループは，遺伝子発現を制御する転写因子のひとつである Sox8 が M 細胞に存在していること，Sox8 を持たないマウスでは M 細胞の取り込み能力が低下していることを見いだしました。さらに，この Sox8 欠損マウスでは分泌型 IgA 抗体^{*2}の離乳後の産生能力が，正常なマウスと比較して顕著に低下していました。これらの結果から，M 細胞による腸内抗原の効率的な取り込みは，離乳後の抗体の空白期間を埋めるために重要であることが明らかになりました。

なお，本研究成果は，2019 年 3 月 15 日（金）公開の Journal of Experimental Medicine 誌に掲載されました。

腸管パイエル板M細胞の免疫組織染色



野生型と Sox8 欠損のマウスの比較（後者は，機能的な M 細胞の指標である GP2 を持たない）

【背景】

食物からの栄養を吸収する腸管内腔は粘膜で覆われ、食物由来の異物と抗原、さらに 40 兆個もの腸内細菌叢（腸内細菌の集団）と常に接しています。このような環境の中で健康を保つためには、体の免疫系が腸内環境を適切に制御することが必要であり、分泌型 IgA 抗体が重要な役割を果たします。

乳幼児期は様々な病気への抵抗性がまだ弱い時期です。免疫系が発達していないこの時期は、自分では十分な抗体を作ることができません。そのため授乳期の子どもは、母乳に含まれる母親由来の抗体によって守られています。しかし、離乳すると母親からの抗体の供給がなくなり、一時的に腸内の抗体量が低下する抗体の空白期間ができます。離乳後の子どもは、免疫系を速やかに構築し、自立する必要があります。

パイエル板^{*3}は、腸内の分泌型 IgA 抗体を作り出す際に中心的な役割をもつリンパ組織です。パイエル板は免疫細胞が集まったリンパ濾胞^{ろほう}によって構成され、腸内の抗原を取り込むことによって抗体産生を誘導します。濾胞と腸管内腔は上皮というシート状の構造によって隔離されていますが、パイエル板の上皮には腸管内の抗原の入り口として働く M 細胞が存在しています（図 1）。

M 細胞による抗原取り込みは IgA 産生に重要である一方で、毒素や病原性細菌の侵入に利用されることもあります。このような特徴から、腸内における免疫と感染のバランスを理解することを目的として M 細胞の研究が行われています。

研究グループはこれまで、M 細胞表面の GP2 が細菌や毒素と結合し、取り込みを促進すること、そして、GP2 が機能的に成熟した M 細胞の指標となるマーカーであることを明らかにしています。さらに、転写因子 Spi-B が M 細胞形成に必要であることを報告してきました。しかし、M 細胞が抗原取り込み能力を獲得し、機能的に成熟する仕組みは不明でした。

【研究手法と成果】

研究グループは、過去に報告されていた M 細胞に関する複数の遺伝子発現データベースから、M 細胞に多く発現する転写因子を探索しました。その結果、M 細胞に発現していると思われる候補分子として Sox8 を見いだしました。

マウス及びヒト腸管試料を用いて解析すると、Sox8 はすでに知られている M 細胞マーカー GP2 と Spi-B に一致する分布を示していたため、M 細胞で発現する転写因子であることが明らかになりました。つづいて、Sox8 欠損マウスを調べたところ、成熟マーカーである GP2 の消失と、M 細胞機能の指標である「管腔内物質の取り込みの低下」が認められました（1p 図、図 2）。したがって、Sox8 は M 細胞が機能を獲得し成熟するために必要な転写因子であると結論づけられました。

これまで、M 細胞の性質を決める転写因子として Spi-B が報告されていました。Spi-B は M 細胞の形成に必要な遺伝子群を主に制御する転写因子と想定されていました。ところが、Spi-B 欠損マウスにおいても Sox8 は存在し、逆に Sox8 欠損マウスにも Spi-B が存在していたことから、この 2 つの転写因子は互いに独立して機能することで M 細胞の性質を決定していると考えられました。

GP2 は M 細胞の分化後期に出現し、微生物、毒素と結合することで取り込みに寄与する分子です。GP2 の産生機構の理解は M 細胞の機能獲得を理解する上で重要です。しかし、これまでの研究では Spi-B は GP2 産生に関与しないことが明らかとなっており、GP2 遺伝子の発現を制御する分子は不明でした。Sox8 と GP2 遺伝子の関係を調べた結果、Sox8 が GP2 の発現制御を行うプロモーター^{*4}に結合すること、培養細胞への Sox8 の強制発現^{*5}が GP2 のプロモーターを活性化することから、Sox8 は GP2 の発現を直接制御する転写因子であることが明らかになりました。

つづいて、M細胞の成熟によって取り込みが効率的に行われることが、実際に腸管免疫の構築に貢献しているのかを調べました。Sox8欠損マウスのパイエル板では分泌型IgA抗体産生に重要なリンパ球の数が減少し、糞便中の分泌型IgA抗体の量が低下していました(図2)。抗体量の低下は生後4週のマウス(離乳後およそ1週)で最も顕著に認められ、その後は正常値まで回復しました。これらの結果は、機能的に成熟したM細胞による抗原取り込みが、離乳後の速やかな免疫系の構築に必要であることを示しています。

【今後への期待】

本研究によって、Sox8がM細胞の後期発現分子を制御する転写因子であることが明らかになりました。M細胞を起点とした免疫監視メカニズムの調節機構や生理的役割の理解は未だ不十分です。Sox8によって制御される遺伝子を調べることにより、今後、M細胞の成熟、取り込みに関与する分子を新たに見出すことができると考えられます。そして、乳幼児における腸管免疫応答の発達、感染症の理解と、将来的にはそれらの人工的な制御による予防法の開発へと発展することが期待されます。

論文情報

論文名 Sox8 is essential for M-cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice (Sox8はM細胞の成熟に必須であり、離乳後初期のIgA応答を促進する)
著者名 木村俊介¹, 小林伸英², 中村有孝², 金谷高史^{3,4}, 高橋大輔², 藤木亮次⁵, 武藤麻未⁶, 尾畑佑樹², 岩永敏彦¹, 中川倫夫⁷, 加藤直也⁷, 佐藤慎太郎⁸, 改正恒康⁹, 大野博司^{3,4}, 長谷耕二² (1北海道大学大学院医学研究院組織細胞学教室, 2慶應義塾大学薬学部生化学講座, 3理化学研究所生命医科学研究センター粘膜システム研究チーム, 4横浜市立大学大学院生命医科学研究科免疫生物学研究所, 5かずさDNA研究所臨床解析チーム, 6北海道大学大学院歯学研究院歯科矯正学教室, 7千葉大学医学部消化器内科, 8BIKEN次世代ワクチン協働研究所粘膜ワクチンプロジェクト, 9和歌山県立医科大学先端医学研究所生体調節機構研究部)
雑誌名 Journal of Experimental Medicine (免疫学の専門誌)
DOI 10.1084/jem.20181604
公表日 2019年3月15日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 組織細胞学教室 助教 木村俊介 (きむらしゅんすけ)

TEL 011-706-7151 (4月以降は03-5400-2654)

FAX 011-706-7151 メール skimu@med.hokudai.ac.jp

URL <https://anatomy3.hokkaido.university/staff/shunsuke-kimura/>

慶應義塾大学薬学部 教授 長谷耕二 (はせこうじ)

TEL 03-5400-2654 メール hase-kj@pha.keio.ac.jp

URL <http://square.umin.ac.jp/keio-dbc/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

慶應義塾広報室 (〒108-8345 東京都港区三田2-15-45)

TEL 03-5427-1541 FAX 03-5441-7640 メール m-pr@adst.keio.ac.jp

URL <https://www.keio.ac.jp/>

【参考図】

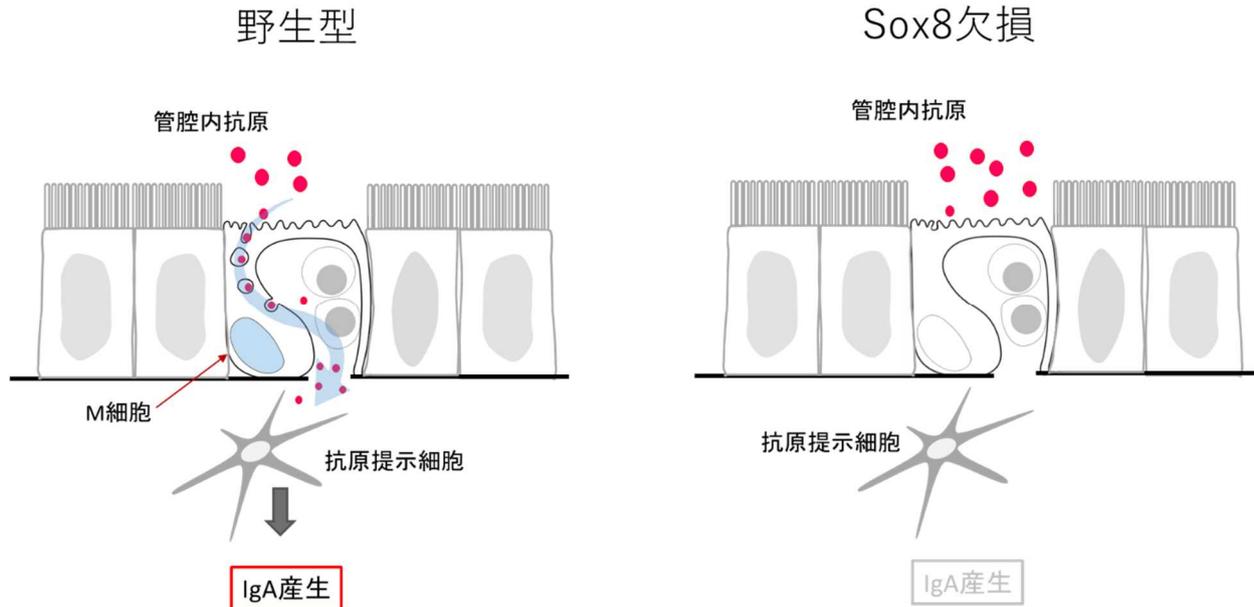


図 1. M 細胞から取り込まれた管腔内抗原は抗原提示細胞へと受け渡され、IgA 抗体が産生される。Sox8 欠損マウスの M 細胞は取り込み能力が低く、IgA 抗体産生量が低下する。

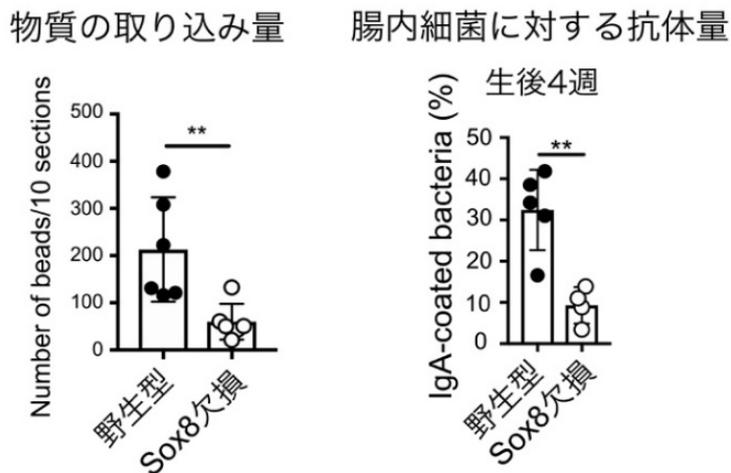


図 2. Sox8 欠損マウスにおける、パイエル板の物質の取り込み減少 (左)、生後 4 週 (離乳後 1 週) における分泌型 IgA の産生量の低下 (右)

【用語解説】

- *1 転写因子 … DNA に特異的に結合するタンパク質。DNA の遺伝情報を RNA へと転写する過程を制御し、複数のタンパク質の産生を調節する。
- *2 分泌型 IgA 抗体 … 抗体の一種であり、体内では IgG に次いで二番目に多い抗体。上皮を通過し分泌される性質があるため、粘膜における主要な抗体として働く。
- *3 パイエル板 … 腸管に存在する免疫器官の一つ。腸管内の抗原に対する免疫応答を行う。
- *4 プロモーター … タンパク質情報を持つ DNA の近くに位置し、mRNA への転写を開始するための基本転写因子が結合する部位のこと。
- *5 強制発現 … 培養細胞などを持ちいて、本来はその細胞が持っていない遺伝子を発現させ遺伝子機能を解析すること。